

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-227573

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)9月21日

C 07 D 239/14
// A 61 K 31/505

ACB

6529-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 ピリミジニルプロピオン酸誘導体

⑯ 特 願 昭62-58605

⑰ 出 願 昭62(1987)3月13日

⑱ 発 明 者 石 川 文 義 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑲ 発 明 者 稲 村 和 枝 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑳ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

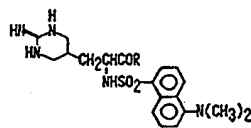
明 細 書

1. 発明の名称

ピリミジニルプロピオン酸誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式 I



で表わされる化合物およびその酸付加塩。

式中Rはヒドロキシル基または低級アルコキシ基を意味するか、1乃至2個のカルボキシルもしくは低級アルコキシカルボニルを有することもあるピロリジノ基またはピペリジノ基を意味する。

3. 発明の詳細な説明

[技術分野]

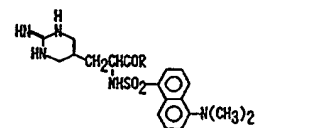
本発明は抗凝固活性を有する新規化合物である化合物に関し、血栓症の予防、再発防止、治療などに有用である。

[従来の技術]

本発明の分野では、セリン蛋白分解酵素阻害物質としてアルギニン残基をもつ各種の化合物、例えば N^{α} -(p-トルエンスルホニル)-L-アルギニンエステル類 (米国特許5622615) が、また (2R,4R)-1-[N^{α} -(3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリンスルホニル)-L-アルギニン]-4-メチル-2-ピリジニルカルボン酸が抗トロンビン活性を持つことが知られている (特開昭56-15267)。

[発明の構成]

本発明は一般式 I



で表わされる化合物およびその酸付加塩に関するものである。式中Rはヒドロキシル基または低級アルコキシ基を意味するか、1乃至2個のカルボキシルもしくは低級アルコキシカルボニルを有することもあるピロリジノ基またはピペリジノ基を意味する。また付加し得る酸としては塩酸、硫

酸、臭化水素酸塩などの鉍酸およびマレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。

本発明の化合物の2-イミノヘキサヒドロピリミジン部分は、式 I-1 または I-2 で示される2-アミノテトラヒドロピリミジン構造を持つ互変異性体としても存在しうる。



I-1



I-2

【製造法】

本発明の化合物の製造法を例示する。

2-アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)プロピオン酸二塩酸塩 III を、炭酸アルカリ金属類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の存在下、水のみ、またはジオキサン等の不活性溶媒と水との混合溶媒中、冷時、塩化 5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル（塩化ダンシル）を加え、室温に10乃至20時間放置すると、式 I で R がヒドロキシル基の化

3

合物を生成させる。最後に式 IX の化合物は、水または含水低級アルコール中パラジウム／炭素等の触媒を用いて接触還元した後、液性を塩酸等の鉍酸で強酸性にして加熱して、式 III の原料化合物を得る。

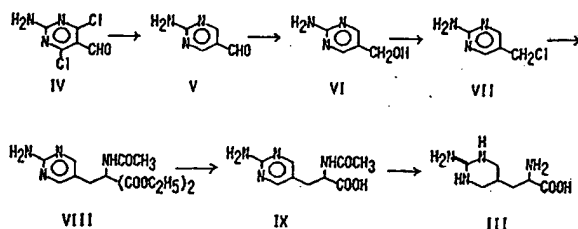
本発明化合物 I のうち R が低級アルコキシ基の化合物は、先に記載した R がヒドロキシル基である化合物を、低級アルコール類、例えばメタノール、エタノール、n-ブタノール等に溶解もしくは懸濁下に、冷時、塩化チオニルを加えたのち、2乃至5時間加熱還流することによって製造できる。

R がヒドロキシル基である化合物を冷却した過剰の塩化チオニルに加え、1乃至2時間加熱し、過剰の塩化チオニルを除去すると粗製の中間体 II（R=Cl）が得られる。これは粗製のまま、ジメチルホルムアミドまたはジオキサン等の不活性溶媒中、非置換もしくは低級アルキル基を有するピロリジン、ピペリジン類と50乃至100℃に加熱することによって、式 I で R が非置換もしくは低級

合物が生成する。

ここで原料として用いた化合物 III は、次に示す

反応式に従って製造できる。



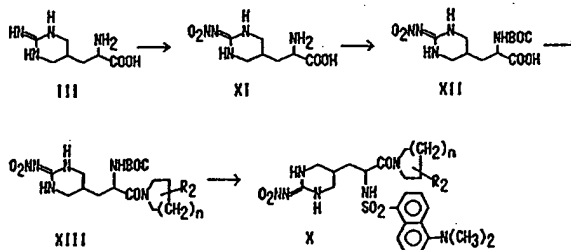
すなわち、2-アミノ-4,6-ジクロル-5-ピリミジンカルボアルデヒド IV [W. Klotzer, H. Heagry, Monatsh. Chem., 98 巻, 1567 (1965)] を常法に従って接触還元し、式 V の化合物に導き、これを水素化ホウ素ナトリウムなどと処理して、式 VI の化合物を得る。この化合物は常法に従って塩化チオニルと反応させ、式 VII の化合物に導く。これを、ナトリウムアルコラートの存在下、アセチルアミノマロン酸ジエチルエステルと処理して、式 VIII の化合物とする。これを水酸化アルカリ水溶液中で加熱し、次いで酸性にしてから加温して、式 IX の

4

アルキル基を有するピロリジノ基またはピペリジノ基の化合物を製造できる。

さらに、1-(2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニルアミノ)-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)プロピオニル)-2-ピペリジンカルボン酸低級アルキルエステル等 X を塩酸、硫酸などの稀鉍酸の存在下、水または含水低級アルコール中、パラジウム炭素等の触媒と共に、常法に従って接触還元すると、式 I で R が低級アルコキシカルボニル基の置換基を有する化合物を製造できる。

ここで原料として用いる化合物 X は例えば、次の反応式に従って製造できる。



(式中R₂は低級アルコキシカルボニル基を、n は1 または2 を意味する)

すなわち、2-アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸IIIを原料にして、これを冷時常法に従ってニトロ化し、式XIの化合物に導く。これを2-(t-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル(BOC-ON)と処理して式XIIの化合物に導く。これは、不活性溶媒中イソブチルクロロホルメート等の存在下、非置換、もしくは低級アルキル基が置換したピペリジンカルボン酸の低級アルキルエステル類と処理し、式XIIの化合物に導く。最後に式XIIの化合物は、トリフロロ酢酸と処理し、続いて不活性溶媒中、塩基の存在下、塩化ダンシルと反応させ、目的式Xの化合物を得る。

さらに、式IのうちRが1乃至2個のカルボキシルを有するピロリジノ基またはピペリジノ基を意味する化合物は、式IでRが低級アルコキシカルボニル基である化合物を、稀水酸化アルカリ水溶液、もしくはジオキサン等の不活性溶媒との混

7

②血漿凝固時間2倍延長作用

輸血用期限切れヒト血液から遠心分離した血漿100 μlに検体のトリス緩衝液100 μlを加え、37℃で3分ブレインキューベーションした。これに0.02M塩化カルシウム溶液100 μlを加え、クロテックで凝固時間を測定した。コントロールの凝固時間を2倍に延長する検体の濃度を求めこれを抗凝固作用の指標とした。結果を表に示した。

化合物	50% 阻害濃度 (μM)	血漿凝固時間2倍延長濃度 (μM)
実施例 2	10	27
実施例 3	0.15	2.3
実施例 4	2.3	63
実施例 6	0.42	15
実施例 10	3.5	68

実施例 1: 2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸の合成

2-アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸二塩酸塩

合溶媒中、40-100℃に加熱することによって、製造できる。

【発明の効果】

本発明化合物は、従来の抗凝固薬とは異なる新規の化学構造をもち医薬として有用な化合物である。以下、本発明化合物の抗凝固作用を具体的に示す。

①抗トロンビン作用 (フィブリノーゲン-トロンビン時間)

検体をトリス緩衝生理食塩水100 μlに溶解させ、それに市販のウシフィブリノーゲン0.6 mgのトリス緩衝生理食塩水100 μlを添加し、37℃でインキュベーションした。ウシトロンビン (約10単位/ml) 100 μlをその溶液に加え、クロテック (三光純薬製) にて凝固時間を測定した。

トロンビン量を変えて標準直線を作成し、検体添加時の凝固時間をトロンビン単位に換算し阻害率を求めた。その阻害率を対数正規確率紙にプロットし、50% 阻害率を示す検体濃度を求めた。これを50% 阻害濃度として表に示す。

8

3.3gを水9mlに溶解し、炭酸カリウム3.52gを加え、氷冷下、塩化ダンシル3.6gのジオキサン11ml溶液を滴下する。室温で一晩放置し、析出している結晶を濾取、水洗、アセトンで洗い目的物2.3gを得た。融点 265-267℃ (分解)

I R (KBr): 3400-2800, 1670, 1630, 1580, 1460, 1400, 1300 cm⁻¹

元素分析 C₁₆H₂₅N₅O₄Sとして

計算値 C 54.40 H 6.01 N 16.69

実験値 C 53.93 H 5.87 N 16.69

参考例 1

原料の2-アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸二塩酸塩は次のようにして合成した。

(1) 2-アミノ-5-ピリミジンカルボキシアリデヒドの合成

2-アミノ-4,6-ジクロロ-5-ピリミジンカルボキシアリデヒド59.5gをジメチルホルムアミド1ℓに加熱溶解し、水300mlを加えてから、5%パラジウム/炭素15gおよび酸化マグネシウム30gを

加え接触還元する。2時間後、触媒を濾去、減圧濃縮して析出する結晶を濾取、水洗、乾燥して目的物22.3gを得た。融点 194-196℃ (分解)

(2) 2-アミノ-5-ピリミジンメタノールの合成

2-アミノ-5-ピリミジンカルボキシアルデヒド 3.75g をメタノール20mlに懸濁し、水酸化ホウ素ナトリウム1.7gを少しずつ加える。30分攪拌後メタノールを留去し残渣に水を加えて溶解させる。この溶液をイオン交換樹脂DOWEX 50W(200ml)にかけてよく水洗する。樹脂は10% アンモニア水で溶出する。溶離液を減圧濃縮し析出してくる目的物を濾取する。収量 2.85g 融点 140-141℃

(3) 2-アミノ-5-クロロメチルピリミジン塩酸塩の合成

2-アミノ-5-ピリミジンメタノール1.67g に塩化チオニル15mlを加え、3.5時間攪拌する。減圧乾固し、残渣にアセトンを加えてかき混ぜ、濾取して目的物1.77gを得た。

融点不明瞭 [210-240℃ (分解)]

(4) α-アセチルアミノ-α-[5-(2-アミノピリ

1 1

ミジニル)メチル]マロン酸ジエチルエステルの合成

(6) 2-アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)プロピオン酸二塩酸塩の合成

2-アセタミド-3-(2-アミノ-5-ピリミジニル)プロピオン酸1.73g を水20ml、メタノール20ml、濃塩酸1.4 mlの混液に溶解し、5%パラジウム/炭素1.1gを加えて接触還元する。触媒濾去後、濾液は減圧乾固し、残渣に濃塩酸20mlを加えて、5時間加熱還流する。反応液を減圧乾固して残渣をエーテルと処理し、析出する沈澱を濾取して目的物1.76gを得た。融点不明瞭

実施例2: 2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル)アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)プロピオン酸 n-ブチルエステル二塩酸塩の合成

2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル)アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)プロピオン酸 0.27gを、n-ブタノール10mlに懸濁し、氷冷下塩化チオニル

ミジニル)メチル]マロン酸ジエチルエステルの合成

無水エタノール60mlにナトリウム0.25gを溶解し、α-アセチルアミノマロン酸ジエチルエステル2.6gを加え、10分攪拌する。ここへ2-アミノ-5-クロロメチルピリミジン塩酸塩2gを加えて、3時間加熱する。析出している食塩を濾去し、濾液を減圧乾固し、残渣はクロロホルムで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し目的物2.51gを得た。

融点 163-164℃

(5) 2-アセチルアミノ-3-(2-アミノ-5-ピリミジニル)プロピオン酸の合成

2-アセチルアミノ-[5-(2-アミノピリミジニル)メチル]マロン酸ジエチルエステル6.6gをエタノール100mlに懸濁し、水酸化カリウム2.3gの水35mlの溶液を加え2時間加熱還流する。エタノールを減圧除去し、水層はクロロホルムで洗い、濃塩酸を20ml加えて60℃に1時間加熱する。減圧濃縮し、析出してくる結晶を濾取、さらに濾液はアンモニア水でpH3に調節し析出物を濾取し合せ

1 2

0.23gを加えて4時間加熱還流する。減圧乾固後残渣をエーテルで処理し粉体として目的物0.33gを得た。融点不明瞭 [110-155℃ (分解)]

I R (KBr): 3500-2870, 1745, 1670, 1640 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値 C 50.36 H 6.43 N 12.77

実験値 C 50.18 H 6.56 N 12.45

実施例3: 2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル)アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)プロピオン酸 4-メチルピペリジニアミド二塩酸塩の合成

氷冷下、塩化チオニル3mlに2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル)アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)プロピオン酸0.34gを加え、80℃で1.5時間攪拌する。塩化チオニルを傾斜で除き、残渣にエーテルを加えて処理し、粉末として粗製の酸クロリドを得た。

4-メチルピペリジン0.6gのジメチホルムアミド2mlの溶液を氷冷し、先の酸クロリドを加え80℃

で一夜攪拌する。減圧乾固し、残査はクロロホルムに溶かし、2規定水酸化ナトリウムで洗い、減圧乾固する。残査にエーテルを加えて粉末として10%塩酸に溶かしクロロホルムで洗い、水層を取り、アルカリ性とし、析出する粉体を濾取して目的物の遊離塩基を得た。これはメタノール/塩酸で処理し二塩酸塩とした。収量 0.18g

融点 不明瞭[160-170℃ (分解)]

I R (KBr): 3400, 2900, 1630, 1450, 1320 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 50.76 H 6.82 N 14.21

実験値 C 50.66 H 6.73 N 13.88

実施例 4: 1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-2-ビペリジンカルボン酸 メチルエステルの合成

1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-

1 5

ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸の合成

2-アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸二塩酸塩をイオン交換樹脂IRA-400で処理し、遊離アミノ酸とする。この遊離アミノ酸4gを-10℃に冷した発煙硝酸5mlと発煙硫酸3mlの混液に少しずつ加える。同温で3.5時間攪拌後、水に注加し、アンモニアルカリ性にして、さらに酢酸にてpH6に調節すると沈澱が析出する。これを濾取して目的物3.94gを得た。融点 270-273℃ (分解)

(2) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸の合成

2-アミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸1.5g

1規定水酸化ナトリウム6.5ml、水8ml、ジオキサン15mlの混液を50℃に加温し、BOC-ON 1.75gを加えて同温度でさらに2時間攪拌する。BOC-ON 0.6gを追加し同温で一夜攪拌する。ジオキサンを減圧

2-ビペリジンカルボン酸 メチルエステルを、水0.80g、メタノール30ml、濃塩酸2mlの溶液中、5%パラジウム/炭素0.15gを加えて接触還元、6時間振盪後触媒を濾去し、低温で濃縮して氷冷下1N水酸化ナトリウムを加えてpH10-11とする。生じた粉体を濾取水洗乾燥して目的物の遊離塩基を得た。これはメタノール/塩酸で処理し二塩酸塩とした。収量 0.54g

融点不明瞭[145-155℃ (分解)]

I R (KBr): 3350, 1740, 1640, 1420, 1125 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 47.76 H 6.48 N 12.66

実験値 C 47.34 H 6.30 N 12.76

参考例 2

原料の1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-2-ビペリジンカルボン酸メチルエステルは次のようにして合成した。

(1) 2-アミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-

1 6

濃縮除去し、水層は酢酸エチルで抽出し、乾燥後減圧濃縮し析出物を集めて目的物1.6gを得た。

融点 199-201℃ (分解)

(3) 1-[2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-2-ビペリジンカルボン酸メチルエステルの合成

2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオン酸1.5g、トリエチルアミン0.46g、乾燥テトラヒドロフラン15mlの混液に-20℃でイソブチルクロロホルメート0.62gを加え、同温で20分攪拌する。ここへビペリジン酸メチルエステル塩酸塩0.82gのトリエチルアミン0.46g、乾燥テトラヒドロフラン10mlの混液を同温で加え、さらに1時間攪拌する。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後減圧乾固し、残査はエーテルで処理し粉末として目的物1.46gを得た。

融点不明瞭[110-130℃ (分解)]

(4) 1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンス

ルホニル) アミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-2-ビベリジンカルボン酸メチルエステルの合成

1-[2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロイミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-2-ビベリジンカルボン酸メチルエステル1.46gに冷トリフロ酢酸10mlを加え、氷冷下1.5時間攪拌した後、減圧乾固、残渣をエーテルで処理し粉末とする。これを塩化メチレン20mlおよびトリエチルアミン1mlに氷冷下加え、さらに塩化ダンシル1gを加えてから、室温で一晩攪拌する。反応液は水洗、乾燥、減圧乾固し、残渣はシリカゲルカラムクロマトにて精製し粉末として目的物0.81gを得た。

融点不明瞭[150-165℃ (分解)]

以下、実施例4と同様にして実施例5、6、7の化合物を得た。

実施例5: L-1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,

1 9

2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-4-メチル-2-ビベリジンカルボン酸エチルエステル二塩酸塩の合成

収率 66% 融点不明瞭[140-150℃ (分解)]

I R (KBr): 3400, 1730, 1640, 1420, 1330 cm⁻¹

元素分析 C₂₆H₄₀N₆O₅S·2HCl·2H₂Oとして

計算値 C 49.34 H 6.80 N 12.33

実験値 C 49.16 H 6.26 N 12.41

実施例8: 1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-2-ビベリジンカルボン酸二塩酸塩の合成

1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-2-ビベリジンカルボン酸メチルエステル二塩酸塩0.30g, 1規定水酸化ナトリウム10ml, ジオキサン10mlの混液を50-80℃で5時間加温して、ジオキサンを減圧除去し水層はイオン交換樹脂DOWEX-50 W 35mlで処理し、5%アンモニア水で溶出する。濃

2 1

5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル] プロリン メチルエステル二塩酸塩

収率 80% 融点不明瞭[155-165℃ (分解)]

I R (KBr): 3400, 1735, 1630, 1420, 1320, 1170, 1140 cm⁻¹

元素分析 C₂₅H₃₄N₆O₅S·2HCl·2H₂Oとして

計算値 C 46.95 H 6.30 N 13.14

実験値 C 47.02 H 5.91 N 13.17

実施例6: (2R,4R)-1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル]-4-メチル-2-ビベリジンカルボン酸エチルエステル二塩酸塩

収率 66% 融点不明瞭[135-145℃ (分解)]

I R (KBr): 3400, 1730, 1640, 1420, 1330 cm⁻¹

元素分析 C₂₆H₄₀N₆O₅S·2HCl·2H₂Oとして

計算値 C 49.34 H 6.80 N 12.33

実験値 C 49.73 H 6.74 N 12.30

実施例7: (2S,4S)-1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,

2 0

縮乾固し、残渣はメタノールで結晶化し、これをアセトン中濃塩酸処理して二塩酸塩として目的物0.26gを得た。 融点不明瞭[155-(分解)]

I R (KBr): 3400, 1720, 1630, 1410 cm⁻¹

元素分析 C₂₅H₃₄N₆O₅S·2HCl·2H₂Oとして

計算値 C 46.95 H 6.30 N 13.14

実験値 C 46.40 H 6.00 N 12.88

以下実施例8と同様にして実施例9、10、11の化合物を合成した。

実施例9: L-1-[2-(5-ジメチルアミノ-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プロピオニル] プロリン二塩酸塩の合成

収率 74% 融点不明瞭[140- (分解)]

I R (KBr): 3400, 1720, 1660, 1630, 1500, 1440, 1420 cm⁻¹

元素分析 C₂₄H₃₂N₆O₅S·2HCl·2H₂Oとして

計算値 C 46.08 H 6.12 N 13.43

実験値 C 45.64 H 5.75 N 13.30

実施例10: (2R,4R)-1-[2-(5-ジメチルアミノ-

1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ-
1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル) プ
ロピオニル] -4-メチル-2-ピペリジんカルボン
酸二塩酸塩の合成

収率 69% 融点不明瞭[175-185℃ (分解)]

I R (KBr): 3400, 1720, 1635, 1460, 1420 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 47.78 H 6.48 N 12.86

実験値 C 47.46 H 6.05 N 12.72

実施例 11: (2S,4S)-1-[2-(5-ジメチルアミノ
-1-ナフタレンスルホニル) アミノ-3-(2-イミノ
-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-5-ピリミジニル)
プロピオニル] -4-メチル-2-ピペリジんカルボ
ン酸二塩酸塩の合成

収率 75% 融点不明瞭[175-185℃ (分解)]

I R (KBr): 3400, 1720, 1635, 1460, 1420 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 C 47.78 H 6.48 N 12.86

実験値 C 47.43 H 6.20 N 12.72